

THESIS

MUNICH

1967

DIE BEEINFLUSSUNG DES POSTROTATORISCHEN
NYSTAGMUS I UND II DURCH
PHENOTHIAZINDERIVATE

Brigitte / Köllner

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0139

AUS DER NEUROCHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. F. MARGUTH

DIE BEEINFLUSSUNG DES POSTROTATORISCHEN NYSTAGMUS I UND II
DURCH PHENOTHIAZINDERIVATE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte K ö l l n e r
aus Reichenberg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. F. Marguth

Dekan: Professor Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 1. 1967

In Dankbarkeit meinen Eltern
gewidmet

GLIEDERUNG

- I. Einleitung
- II. Physiologie des Vestibularisapparates
- III. Eigene Untersuchungen
 - a) Methodik
 - 1. Drehstuhl nach J. F. Tönnies und Registriergerät
 - 2. Versuchspersonen und Versuchsbedingungen
 - 3. Versuchsablauf
 - 4. Auswertung der ENG-Kurven
 - b) Ergebnisse
- IV. Literaturübersicht
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

Über die Beeinflussung des Vestibularissystems durch sedierend wirksame Substanzen liegen vor allem Untersuchungen vor, die die Reaktion des Gleichgewichtsapparates nur einmal nach der Gabe derartiger Medikamente prüften. Im Rahmen systematischer Studien über Habituationsvorgänge am vestibularen System, d. h. Reaktionsveränderungen bei wiederholter rotatorischer Reizung, wurde in der vorliegenden Arbeit unter Anwendung der Elektronystagmographie nach Jung und Tönnies (Langdrehmethode) die Wirkung von Sedativa auf den postrotatorischen Nystagmus I und II untersucht.

II. PHYSIOLOGIE DES VESTIBULARISAPPARATES

Der spezifische Reiz für den Bogengangsapparat des Labyrinths ist die Beschleunigung, die durch eine Verschiebung der Endolymphe über eine Cupuladeformierung zu einer Reizung der Sinneszellen der Cupula führt. Die hierdurch entstandenen Erregungen verlaufen im Nervus vestibularis zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm und dann über das hintere Längsbündel und die *Formatio reticularis* zu den Augenmuskelkernen. Von hier aus werden rhythmische Augenbewegungen in Form von Nystagmusausschlägen induziert; diese sind eine isoliert registrierbare Reaktionsform des optisch-vestibulären Systems.

Die Nystagmusreaktion kann experimentell einfach ausgelöst und registriert werden. Durch Drehbewegungen um eine durch die Körpermitte gehende Längsachse kann ein per- und postrotatorischer Nystagmus erzeugt werden. Der perrotatorische Nystagmus während der Drehung ist die Antwort auf die positive Beschleunigung beim Andrehen. Der postrotatorische Nystagmus tritt in Form des ersten und des zweiten postrotatorischen Nystagmus auf. Als erster postrotatorischer Nystagmus (Post I) wird er ausgelöst durch die negative Beschleunigung beim Abbremsen des Drehstuhles. Der zweite postrotatorische Nystagmus (Post II) ist wahrscheinlich Ausdruck der zentralen Gegenregulation gegen das zum Zeitpunkt des Post I vorhandene Ungleichgewicht zwischen den Vestibulariskernen.

Die Registrierung der rhythmischen Augenbewegungen (Nystagmus) ist möglich, da das Auge ein elektrischer Dipol ist. Die Retina verhält sich elektrisch negativ gegenüber der (positiven) Cornea. Jede Augenbewegung ruft eine Veränderung des vom Auge ausgehenden elektrischen Feldes hervor. Diese Feldlinienänderung kann durch Hautelektroden als Oberflächenpotential abgeleitet werden (Jung, R. 23, 23; Jung, R. und J.F. Tönnies 25).

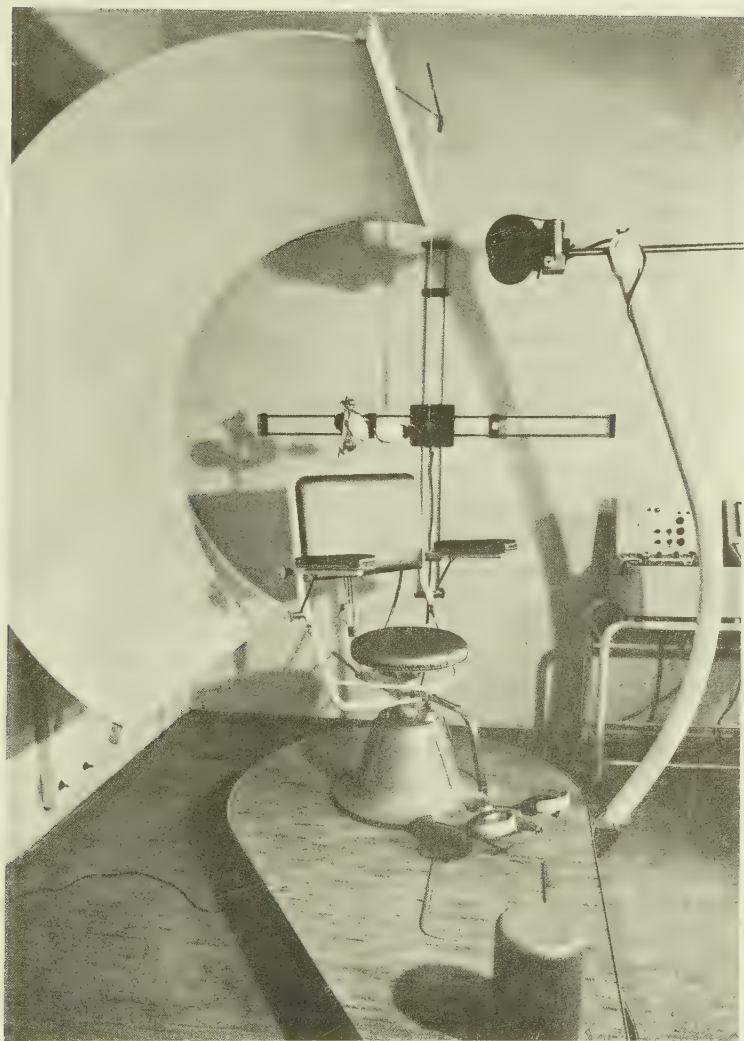


Abb. 1) Drehstuhl nach Tönnies

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) Methodik

1. Drehstuhl nach J. F. Tönnies und Registriergerät:

Der zu den vorliegenden Untersuchungen verwendete Drehstuhl wird elektrisch angetrieben und elektronisch gesteuert (Abb. 1). Winkelbeschleunigung und Winkelgeschwindigkeit der Drehung können variiert, konstant gehalten und an Zeigerinstrumenten des Schalttisches kontrolliert werden. Die Versuchsperson sitzt in gerader Haltung mit leicht nach vorn geneigtem und fixiertem Kopf auf dem Drehstuhl, so daß der horizontale Bogengang in der Drehebene liegt. Die Drehung erfolgt um eine durch den Kopf der Versuchsperson gedachte senkrechte Drehachse. Halsreflektorische Vorgänge und eine Auswirkung von zentrifugalen Kräften im Sinne von Coriolisbeschleunigungen sind damit ausgeschaltet. Die Elektroden zur Ableitung der horizontalen Augenbewegungen sind bitemporal fixiert, während die vertikalen Bewegungen von Elektroden an der Stirn und an einem Ohrfläppchen abgeleitet werden.

Das Registriergerät zur Aufzeichnung der Augenbewegungen besteht aus einem direkt schreibenden Hitzeschreiber außerhalb des Drehstuhles. Geheizte Schreibfedern zeichnen die Potentialänderungen auf genormtem Registrierpapier auf, das mit einer konstanten Geschwindigkeit transportiert wird (Papiergeschwindigkeit: 5 mm/sec).

Die Registrierung erfolgt auf drei Kanälen, und zwar auf einem Kanal zur Markierung der Umdrehungen und des Drehstuhlstops sowie auf je einem Kanal zur Aufzeichnung der vertikalen und der horizontalen Augenbewegungen.

2. Versuchspersonen und Versuchsbedingungen:

Bei der Auswahl der Versuchspersonen beschränkten wir uns auf Vestibularisgesunde, bei denen nach dem oto-neurologischen und dem Routine-ENG-Befund eine Vestibularisstörung ausgeschlossen war. Sie saßen während der Drehprüfung und der Registrierung ruhig und mit geschlossenen Augen auf dem Drehstuhl. Wir achteten darauf, daß die Versuchspersonen nicht ermüdeten oder "dösten", da der Nystagmus dadurch vermindert werden kann (Jung 23; Flügel und Soyka 16). Es war den Versuchspersonen untersagt, vor Beginn und während der Versuche Coffein, Alkohol oder Weckmittel zu sich zu nehmen, da Coffein den postrotatorischen Nystagmus verstärken und auflockern kann (Zielinsky 35). Alkohol ruft Lagenystagmus hervor und verursacht Störungen im vestibuläroculären Funktionsbereich (Yuiki 34; Starck 32; Jatho 22). An den verschiedenen Drehtagen wurde möglichst unter gleichen Bedingungen hinsichtlich Uhrzeit, vorausgegangenen Belastungen usw. untersucht.

Akustische Reize und starke Lichtreize wurden nach Möglichkeit ausgeschaltet.

3. Versuchsablauf:

Nach Anlegen der befeuchteten Elektroden wurde eine Eichung des Blickwinkels an einem Achsenkreuz vorgenommen. Die Verstärkung der individuell wechselnden elektrischen Feldänderung wurde so gewählt, daß bei einer willkürlichen horizontalen Augenbewegung einem Blickwinkel von 15° ein Ausschlag von 5 bis 10 mm entsprachen. Dann wurden eventuelle Spontanerscheinungen bei geschlossenen Augen geprüft. Versuchspersonen mit Spontannystagmus wurden ausgeschlossen.

Der Drehstuhl wurde dann mit einer positiven Beschleunigung von $10^\circ/\text{sec}^2$ in Bewegung gesetzt und so lange gleichmäßig weiterbeschleunigt, bis eine Drehgeschwindigkeit von $90^\circ/\text{sec}$ erreicht war. Diese Winkelgeschwindigkeit hat sich nach Versuchen von Jung und Tönnies (24) und von Happel (18) als geeigneter Standardreiz erwiesen. Mit der Geschwindigkeit von $90^\circ/\text{sec}$ wurde der Drehstuhl noch 50 Sekunden lang gleichmäßig weiterbewegt, um die perrotatorische Nystagmusreaktion abklingen zu lassen. Dann erfolgte der plötzliche Stop, der einer negativen Beschleunigung von etwa $680^\circ/\text{sec}^2$ entsprach. Die Augenbewegungen der Versuchspersonen wurden etwa 7 1/2 Minuten registriert. Dann wurde nach kurzem Augenöffnen die nächste Drehung angeschlossen. Insgesamt wurden an einem Tag zehn Drehungen durchgeführt. Der gesamte Versuch bestand aus zwei Drehungsreihen an zwei verschiedenen Tagen. Am ersten Drehtag wurde die Versuchsperson ohne Medikamenteneinfluß getestet. Am zweiten Drehtag, nach etwa fünf Tagen, wurde der rotatorische Test 5 Stunden nach Verabreichung der Substanz wiederholt, die in ihrer Wirkung auf den postrotatorischen Nystagmus untersucht werden sollte. In mehreren Fällen wurden an verschiedenen Tagen auch Testungen nach 2 oder 3 Stunden durchgeführt, um eine eventuelle Zeitabhängigkeit der Medikamentenwirkung zu erfassen.

Den Effekt des Phenothiazinderivates Atosil^(R) 1) (Promethazin) prüften wir in einer Dosierung von 15 mg an drei Versuchspersonen, von 20 mg an fünfzehn Versuchspersonen und von 25 mg an neun Versuchspersonen. Von dem Methiomeprazinpräparat P 7238^(x) 2) nahmen drei Personen je 2 mg, fünf Personen je 5 mg, ein. Diese Mengen riefen bei keiner der Versuchspersonen deutliche hypnotische Wirkungen hervor. Drei Personen wurden drei Stunden nach Applikation von Megaphen^(R) 3) (Chlorpromazin; 0,075 g) bzw. von Megaphen (0,025 g) kombiniert mit Atosil der Drehprüfung unterzogen.

1) WZ. Fa. Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen

2) Versuchspräparat der Fa. C. H. Boehringer und Sohn, Ingelheim.

Ich danke der Fa. Boehringer für die Überlassung von Versuchsmengen.

3) WZ. Fa. Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen

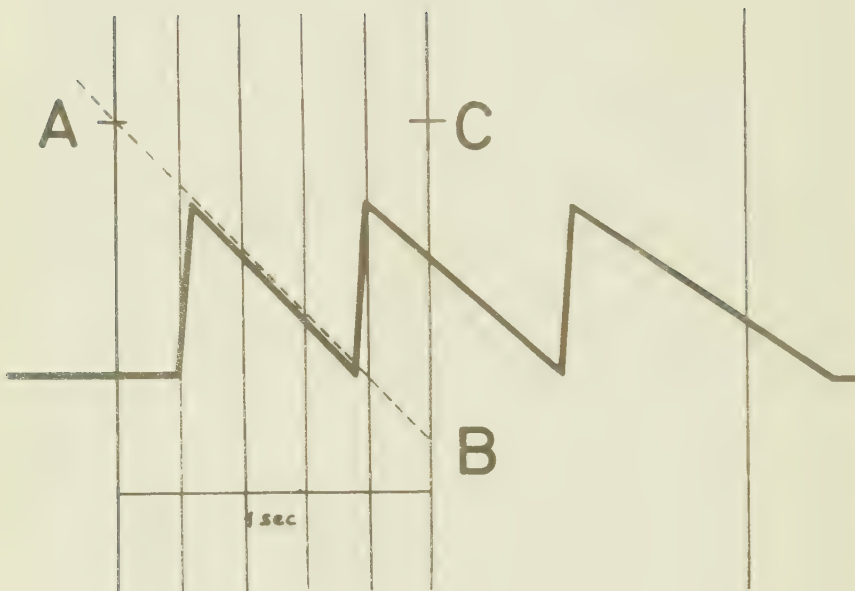


Abb. 2) Schematische Darstellung der Berechnung der Winkelgeschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen.

4. Auswertung der ENG-Kurven:

Aus den ENG-Kurven wurden graphisch und rechnerisch folgende Meßwerte bestimmt:

- a) Dauer des ersten postrotatorischen Nystagmus (Post I) in sec, gerechnet vom Stop bis zum letzten deutlich erkennbaren Nystagmusschlag des Post I.
- b) Schlagzahl des Post I, d. i. die Anzahl der sicheren Nystagmusschläge des Post I während der unter a) bestimmten Dauer.
- c) Pause vom letzten Schlag des Post I bis zum ersten Schlag des Post II, gemessen in sec.
- d) Dauer des zweiten postrotatorischen Nystagmus (Post II), dessen Schlagrichtung der des Post I entgegengesetzt ist.
- e) Schlagzahl des Post II in den ersten 100 sec. Bei einem Post II von weniger als 100 sec wurde die gesamte Anzahl der Schläge für die weitere Auswertung verwendet.
- f) Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phasen des Post I wie folgt (siehe Abb. 2):

Eine langsame Phase eines Post I-Schlages wurde bis zu Schnittpunkten mit zwei 5 mm (= 1 sec) von einander entfernten vertikalen Papiermarkierungen verlängert (Schnittpunkte A und B). Vom Schnittpunkt A wurde eine Waagrechte durch beide Parallelen gezogen. Diese Waagrechte schneidet die zweite Parallele in Punkt C. Der Abstand von C nach B wurde in mm gemessen und mit dem Eichfaktor (Quotient aus dem zur Eichung verwendeten Blickwinkel und dem registrierten Ausschlag) multipliziert. Wenn also der Abstand CB 30 mm und bei einer Eichung mit einem Blickwinkel von 15° der Ausschlag 6 mm betrug, so ergab sich für die Winkelgeschwindigkeit:

$$\text{Winkelgeschwindigkeit} = 30 \cdot \frac{15}{6} = 75^\circ$$

Die weitere Auswertung erfolgte mit IBM-Lochkarten über elektronische Datenverarbeitungsanlagen (IBM 1410 und IBM 7090). ¹⁾

1) Ich danke Herrn Dr. Thurmayer und Herrn Dirlich (Chirurg, Universitätsklinik München, Direktor Prof. Dr. R. Zenker) für die Unterstützung bei den Auswertungen.

T a b e l l e 1

Mittelwerte und Standardabweichungen der
gemessenen Nystagmusparameter

	Leerversuch	mit Medikament
Post I-Dauer	$29,73 \pm 10,4$	$25,97 \pm 5,6$
Post I-Schlagzahl	$38,74 \pm 12,1$	$28,18 \pm 18,28$
Pause	$10,18 \pm 10,8$	$82,14 \pm 24,6$
Post II-Dauer	$107,74 \pm 92,4$	$67,18 \pm 21,4$
Post II-Schlagzahl	$19,76 \pm 4,6$	$9,31 \pm 3,64$
Maximale Winkelgeschwindigkeit	$57,01 \pm 14,06$	$43,81 \pm 18,9$

T a b e l l e 2

Regressionskoeffizienten im Leerversuch
und unter Medikamentwirkung

	Leerversuch	mit Medikament
Post I-Dauer	$+ 0,03$	$- 1,26$
Post I-Schlagzahl	$- 0,16$	$- 1,13$
Pause	$+ 0,02$	$- 1,18$
Post II-Dauer	$+ 0,42$	$- 6,88$
Post II-Schlagzahl	$+ 0,21$	$- 2,24$
Maximale Winkelgeschwindigkeit	$- 0,14$	$- 1,60$

b) Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die Mittelwerte aus allen Einzeldrehungen für Dauer und Schlagzahl des Post I sowie Dauer und Schlagzahl des Post II und die erste gemessene Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase einschließlich ihrer Standardabweichungen angegeben. Dabei wurden die Werte der Leerversuche den Zahlen unter Medikamentenwirkung gegenübergestellt. Die Reduktion der Nystagmuswerte durch die Gabe von Phenothiazinen läßt sich schwächer für den Post I, stärker für den Post II, bei diesen Mittelwertvergleichen erkennen. Zwei Einzelfälle sind in Abb. 3 graphisch dargestellt.

Außerdem wurde die durchschnittliche Differenz zwischen den Werten des Versuchs nach Atosilgabe und denen des Leerversuchs berechnet. Die Dauer des ersten postrotatorischen Nystagmus nahm durchschnittlich um 15 %, seine Schlagzahl um 33,5 % ab; die Dauer des zweiten postrotatorischen Nystagmus verringerte sich um 41 %, die Schlagzahl des zweiten postrotatorischen Nystagmus um 42 %; die Pause zwischen Post I und Post II nahm um 50 % zu.

Bei 6 Personen, die 5 Stunden nach Einnahme von 2 oder 4 mg Testsubstanz P 7238 untersucht wurden, fand sich eine durchschnittliche Abnahme der Dauer des Post I um 4 %, seiner Schlagzahl um 38 %, eine Abnahme der Dauer des Post II um 32 %; die Pause zwischen Post I und Post II wurde durchschnittlich um 37 % länger.

Die Substanz P 7238 dämpft den ersten postrotatorischen Nystagmus etwas weniger stark als Atosil. Die Abschwächung des zweiten postrotatorischen Nystagmus durch P 7238 scheint stärker zu sein.

Bei den bisherigen Auswertungen wurden jedoch die Veränderungen während der 10 Drehungen unter Medikamentenwirkung nur unzureichend erfaßt.

Daher wurden weitere Auswertungen mit anderen mathematisch-statistischen Verfahren durchgeführt.

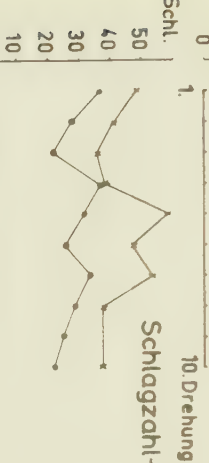
In der Tabelle 2 sind die Ergebnisse einer Bestimmung der Regressionskoeffizienten zusammengestellt. Bei einer Regressionsanalyse kann die Abhängigkeit der gemessenen Nystagmusparameter von der Zeit als unabhängiger Variabler geprüft werden. Negative Koeffizienten geben einen Abfall der gemessenen Werte mit fortlaufender Drehungsnummer, positive Koeffizienten eine Zunahme der Nystagmusreaktion an.

Aus Tabelle 2 ist zu ersehen, daß sich die Veränderungen der Nystagmusreaktion, gemessen an den Regressionskoeffizienten bei gesunden Versuchspersonen zwischen 0 und minus 16 bzw. plus 42 bewegen.

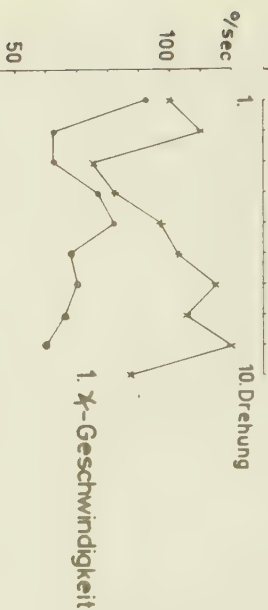
POST-I - DAUER



Schl. Schlagzahl-POST I

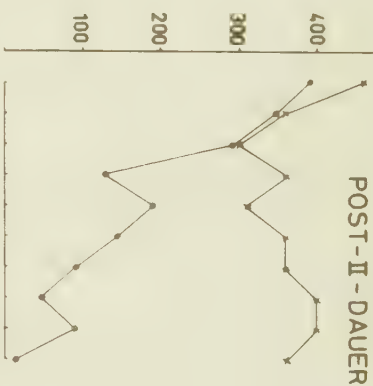


%/sec 1. X-Geschwindigkeit



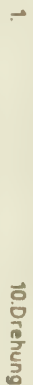
Sek.

POST-II - DAUER



Schl.

POST-II - SCHLÄGE



Verhalten des POST I und POST II ohne (x-x-x)

und mit (●-●-●) Sedativum.

10. Drehung

Alle unter Medikamentenwirkung gemessenen Regressionskoeffizienten sind negativ. Die negativen Regressionskoeffizienten unter Medikamentenwirkung sind für den Post II höher als für den Post I (bis zu minus 6,88 für die Dauer des Post II).

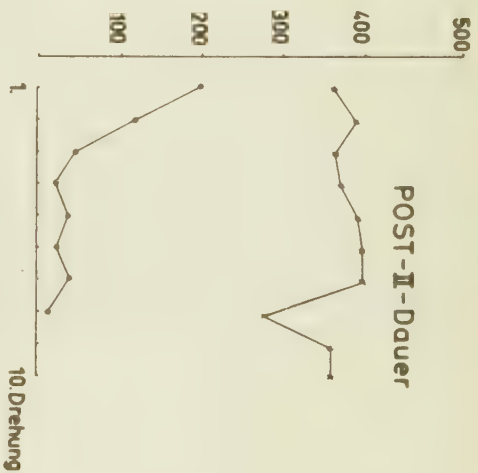
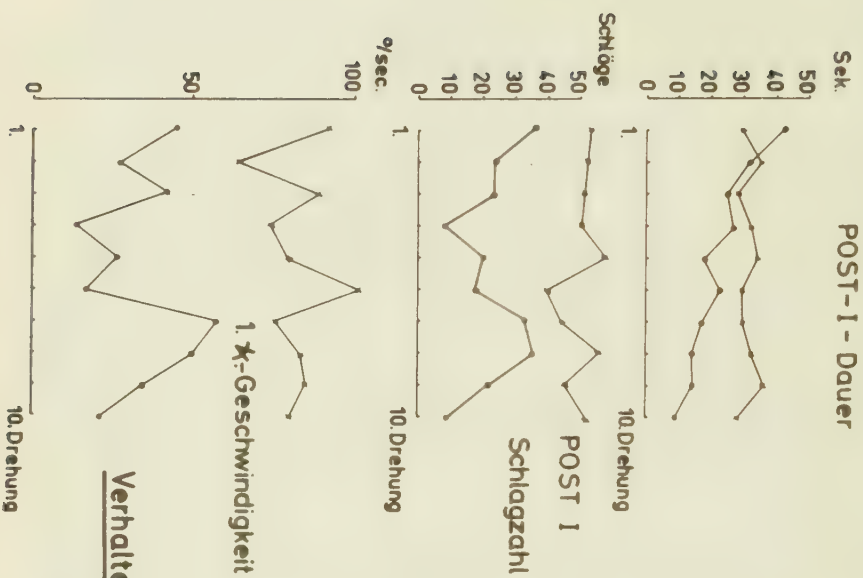
Die Regressionskoeffizienten zeigen also eine sehr starke Abnahme der Nystagmusreaktion bei wiederholter Drehreizung und der Wirkung von Phenothiazinen an, die für die Dauer des Post II am stärksten ist.

In Tabelle 3 sind die berechneten signifikanten Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen zwischen zwei Meßwerten in Form einer Matrix zusammengestellt. Durch Ablesen im Treffpunkt der entsprechenden Spalten kann festgestellt werden, ob zwischen zwei Meßwerten eine signifikante Korrelation besteht oder nicht. Negative Koeffizienten geben eine gegensinnige Beziehung an (A wird kleiner, wenn B größer wird), positive Koeffizienten eine gleichsinnige Beziehung (beide Größen verändern sich in derselben Richtung).

Für diese Auswertung wurden auch die längere Zeit nach dem Stop gemessenen Winkelgeschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen verwertet, die sich wegen der großen Streuung der Meßzeitpunkte nicht für Mittelwertvergleiche eignen. Die Korrelationen wurden daher für 17 Variable berechnet (siehe auch Legende zu Tabelle 3).

Die signifikanten Korrelationskoeffizienten zeigen neben den hohen Werten in der Nähe der Diagonalen, die sich auch der Anordnung der Variablen ergeben, eine gegensinnige Beziehung der Medikamentendosis und der Zeit der Einnahme mit den Winkelgeschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphase, der Post I- und der Post II-Reaktion. Darüber hinaus findet sich eine starke gleichsinnige Korrelation des Post I und der Werte für die Winkelgeschwindigkeit mit der Drehnummer.

Die Korrelationsmatrix (Tabelle 3) läßt die Dosisabhängigkeit des Medikamenteneffektes und die Bedeutung der Reizwiederholung für die Medikamentenwirkung besonders stark erkennen. Die gegensinnigen Korrelationen der Zeit (2, 3 oder 5 Stunden) zwischen Medikamentengabe und Drehung mit den Werten für Schlagzahl und Dauer des Post I und des Post II zeigen, daß der Medikamenteneffekt bei größerem zeitlichen Abstand noch deutlicher ist, daß also nach Beendigung der Resorptionsphase eine stabilere Wirkung eintritt.



Verhalten des POST I und POST II ohne (x-x-x) und mit (o-o-o) Sedativum.

		Drehg Nr	Medikament	POST I	POST II	WINKELGESCHWINDIGKEIT			
						1.	2.	3.	4.
Drehungs Nr.									
	Art	08							
<u>Med.</u>	Dosis	49	-14						
	Zeit	67	65 62						
<u>POST I</u>	Dauer	-22	09 -17 -17						
	Schlagz.	-26	14 -21 -26	68					
<u>POST II</u>	Dauer	-29	16 -20 -29	22					
	(Stl.)				58				
	Schlagz.		23 -19	12 32	28 -24				
	Zeit		-17 14	-26	-12 -12				
<u>1.Winkelgeschw.</u>	★°sec.	-14	-17 -09	21 44	21 07 13	-41			
	Zeit	-10	-23 11	13 -08	-22	61 -21			
<u>2.Winkelgeschw.</u>	★°sec.		22 -13 -21	19 37	09 30	-29 50	-55		
	Zeit	-22	-24 -12	37 15	13 -19	34	72 -40		
<u>3.Winkelgeschw.</u>	★°sec.	10	33 -15	16	-15 22	-28 19	-50 69	-61	
	Zeit	-33	-18 +22 -11	66 58	19 07 -10	09 29	55	85 -40	
<u>4.Winkelgeschw.</u>	★°sec.	29	31 13	-17 -28	-30 10				

T a b e l l e 3

Korrelationsmatrix bei Auswertung der 17 Variablen.

Es sind nur die signifikanten ($p = 0,05$) Korrelationskoeffizienten angegeben. Sie sind auf 2 Stellen hinter dem Komma abgerundet und ohne das Komma in der Tabelle aufgeführt (z. B. 0,6156 als 62). Die hohen Koeffizienten sind in der Schrift hervorgehoben.

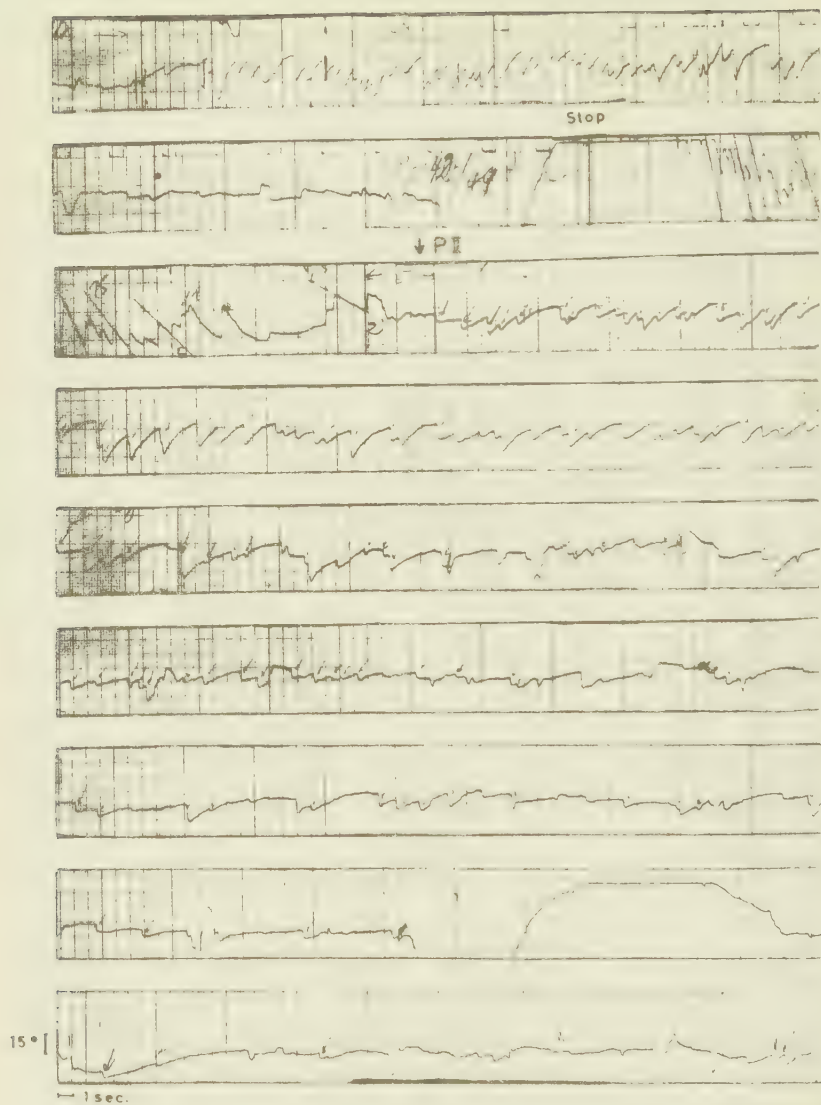


Abb. 4)

Fall 1: 10. Drehung im Leerversuch
Kräftiger Post II

IV. LITERATURÜBERSICHT

Der postrotatorische Nystagmus nimmt beim Gesunden bei Reizwiederholung nicht ab. Mit der unserem Leerversuch entsprechenden Methode konnten v. Albert (2) und Rügert (3) bei wiederholten Drehprüfungen an gesunden Versuchspersonen und an Patienten mit peripheren Vestibularisstörungen keine signifikante Verminderung des postrotatorischen Nystagmus I oder II, also keine "Habituation", finden. Unter "Habituation" wird eine Reaktionsabnahme bei Reizwiederholung verstanden. Bei einem Teil der untersuchten Multiple-Sklerose-Kranken ließ sich beidseitiger Spontannystagmus im Post II erzeugen (2). Dieser Befund wurde als Ausdruck der herabgesetzten zentralen Dämpfung angesehen. Dagegen sank bei Patienten mit zentralen Vestibularisstörungen anderer Genese der Post II im Laufe wiederholter Drehungen auf 0 ab (v. Albert 2).

Auch nach Verabreichung von Medikamenten, besonders von Sedativa, wurde eine Abnahme des postrotatorischen Nystagmus festgestellt und beschrieben. Zur Darstellung der Wirkungsweise der Sedativa sei kurz auf ihre Effekte und den Wirkungsmechanismus eingegangen. Phenothiazine und "Tranquillizer" (Meprobamatgruppe, Chlordiazepoxid) haben eine sedierende Wirkung, ohne die Bewußtseinslage wesentlich zu beeinflussen. Das Phenothiazinderivat Chlorpromazin und seine Verwandten scheinen die Permeation von Monaminen durch intrazerebrale Grenzflächen zu hemmen (Pletscher 30). Es wird diskutiert, daß es durch eine Verminderung der Monamindiffusion zu den Synapsen oder aus den Speicherorganellen zu einem Überwiegen des Parasympatikus und damit zur Sedierung kommt. Auch ein direkter antiadrenergischer Effekt der Phenothiazine muß in Betracht gezogen werden (Pletscher 30).

Die Phenothiazine wirken zentral und peripher auf das vegetative Nervensystem. Es kommt unter ihrem Einfluß zu einem Blutdruckabfall, einer Erniedrigung der Körpertemperatur und einer Bradykardie (Bhargava und Om Chandra 8). Das Brechzentrum wird durch sie gehemmt.

Das extrapyramidale System wird durch Chlorpromazin und ähnliche Verbindungen beeinflusst. Bei prädisponierten Personen kann es nach Verabreichung von Phenothiazinen zu einer Akinesie, einer Dyskinesie oder einer motorischen Unruhe kommen (Frank 17; Bohacek, Hajnsek und Sartorius 9).

Der Angriffsort der Phenothiazine ist die formatio reticularis des Hirnstammes, die ein System von grauer Fasersubstanz mit Bahnungs- und Hemmungsarealen sowie Verbindungen zur Hirnrinde, zum Thalamus und zum Rückenmark darstellt. Wie Magoun (27) zeigen konnte, ist die formatio reticularis ein für die Bewußtseinslage und Wachhaltelfunktion maßgebliches Projektionssystem, in das die Phenothia-

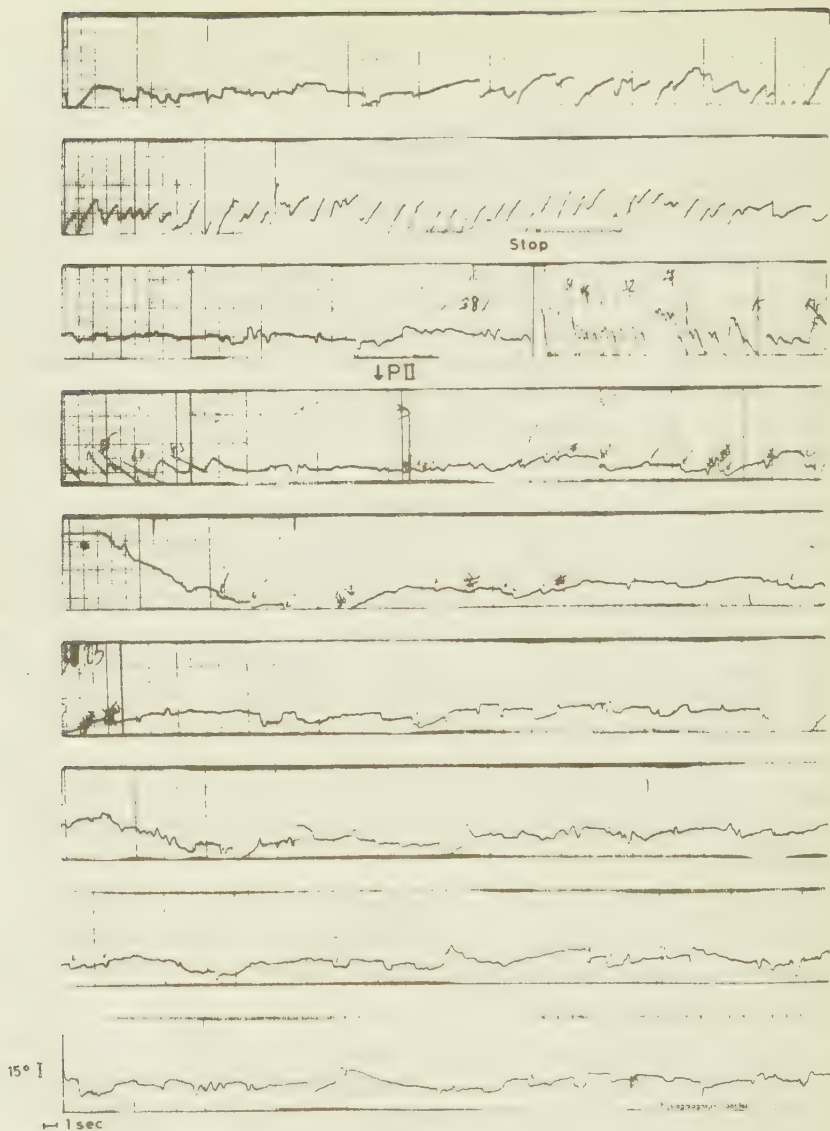


Abb. 5)

Fall 1; 10. Drehung unter Medikamentenwirkung. Stark abgeschwächter Post II. Vermehrtes Auftreten von Gegenrucken im Post II. Post I nicht verändert.

zine durch Hemmung der sog. "arousalreaction" eingreifen. Der psychosedative Effekt dieser Substanzen ist wahrscheinlich auf Hemmung und Regulierung gesteigerter Erregungszuflüsse zur formatio reticularis zurückzuführen (Magoun 27).

Den Einfluß der formatio reticularis auf die motorische Hirnrinde haben Hösli und Monnier (20; 21) im Tierversuch nachgewiesen.

Es ist bekannt, daß Sedative auch das δ -System beeinflussen. Sie supraspinale Kontrolle dieses Systems liegt im nucleus reticularis tegmenti, der von bestimmten Zellen der formatio reticularis gebildet wird. Chlorpromazin setzt durch Hemmung des pathologisch gesteigerten δ -Tonus den Muskeltonus herab und dämpft dadurch spastische Zustände, kann aber auch Paresen verstärken. Diese Wirkung ist im Elektromyogramm nachweisbar (Mayer 28).

Nach Jung (23) und Duensing (14) ist der zentrale optisch-vestibuläre Integrationsort die formatio reticularis. Duensing (14) wies nach, daß dort zwei Neuronentypen mit reziproker Innervation alternierend tätig sind. Die einen aktivieren die langsame, die anderen die schnelle Phase des Nystagmus.

Das Verhalten des vestibulären Nystagmus unter dem Einfluß von Phenothiazinen wurde verschiedentlich mit divergierenden Befunden untersucht. Tierversuche zu dieser Frage brachten unterschiedliche Ergebnisse:

Bergström und Koch (27) beschrieben unter Chlorpromazin eine Verlängerung des postrotatorischen Nystagmus, während andere Untersucher (Dal Ri und Schäfer 12) unter gleichen Voraussetzungen eine Unterdrückung des artifiziellen Dauernystagmus, den sie durch einseitige Labyrinthausschaltung erzeugt hatten, beobachteten. Bergmann und Gutman (5; 6) untersuchten die Veränderung des experimentellen zentralen Nystagmus nach Verabreichung von Phenothiazinen (Chlorpromazin, Perphenazin) in verschiedenen Dosen. Sie fanden eine ausgesprochene Hemmung des Nystagmus, die unter kleinen Dosen sofort, unter mittleren und großen Dosen aber erst nach einer anfänglichen Periode verstärkter Nystagmusbereitschaft eintrat. Nach Lachmann (26) unterdrücken Chlorpromazin und Chlorprothixen den per- und postrotatorischen Nystagmus bei Hasen.

Auch am Menschen wurde die Wirkung von Phenothiazinen auf den Nystagmus untersucht. Pfaltz und Pfaltz (29) führten an gesunden Versuchspersonen vor intravenöser oder intramuskulärer Injektion des Phenothiazinderivates Torecan (R) 1) (höchste Dosis 26 mg) und 15 Minuten danach je einen Rotationstest mit aufeinanderfolgender Rechts- und Linksdrehung durch. Diese Autoren sahen keine Beeinflussung des perrotatorischen Nystagmus durch Torecan (R) 1) bei Gesunden, während die Substanz bei Patienten mit vestibulärer Tonusdifferenz im Sinne

1) WZ. Fa. Sandoz AG, Nürnberg

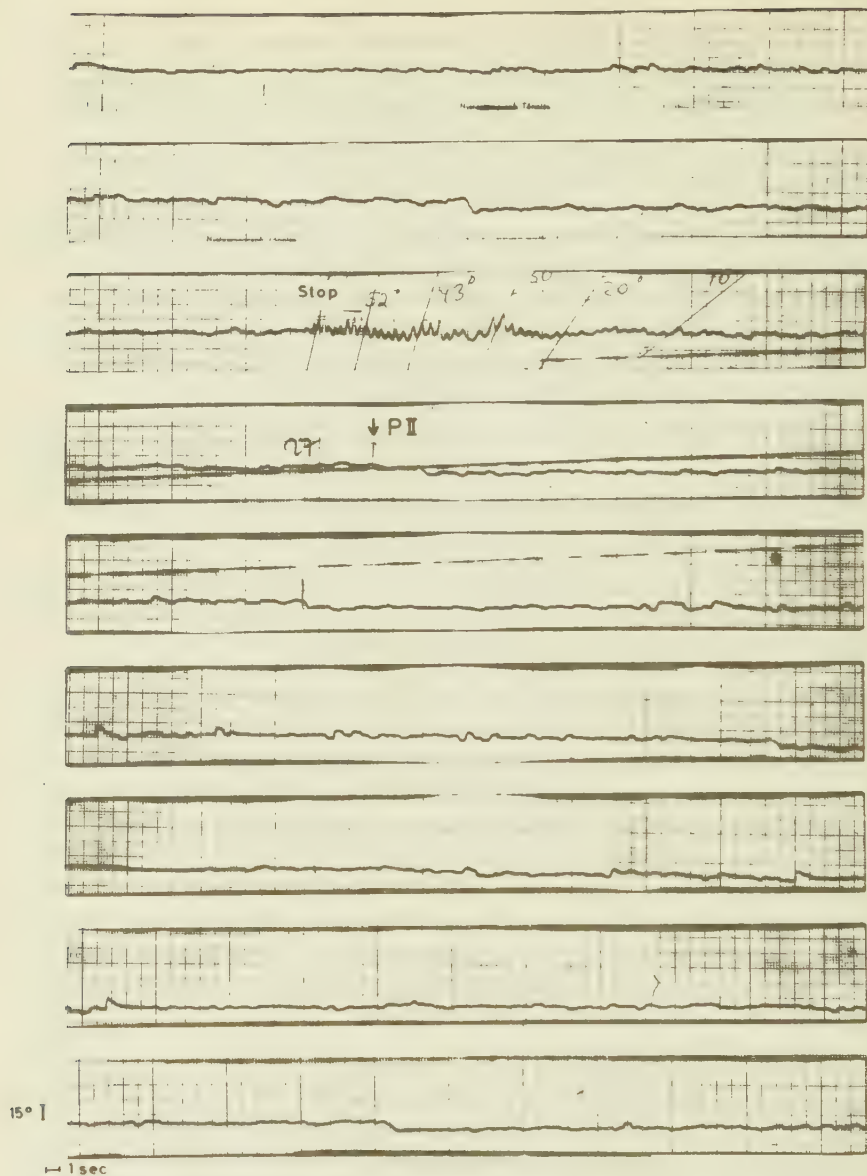


Abb. 6)

Fall 2; 10. Drehung im Leerversuch
Deutlicher feiner Post II

eines Ausgleichs dieser Differenz wirkte, also zu einer Verringerung der asymmetrischen Reaktion führte.

Waldecker (33), der gesunde Versuchspersonen zu verschiedenen Zeiten nach intramuskulärer Applikation von 50 mg Atosil (R) ¹⁾ mit Hilfe der modifizierten Baranydrehung (Stop des Drehstuhls nach 5 1/2 Umdrehungen) untersuchte, stellte fest, daß der experimentelle per- und postrotatorische Nystagmus stark gehemmt war; zum Teil fand sich eine völlige Auslöschung. Es kam vorwiegend zu einer Abnahme der Amplitude, während die Nystagmusbauer im Anfang relativ unverändert war. Die Wirkung von Atosil (R) soll sich schon nach etwa 10 Minuten bemerkbar machen, nach ca. einer Stunde ihr Maximum erreichen und einige Stunden andauern.

Flügel und Soyka (16) unterzogen Gesunde 20 Minuten nach intravenöser Gabe von Chlorpromazin (Dosis zwischen 2,5 und 7 mg) zunächst einer Linksdrehung und dann einer Rechtsdrehung. Sie beobachteten regelmäßig eine Abnahme des experimentellen postrotatorischen Nystagmus I und eine vollständige Hemmung des postrotatorischen Nystagmus II. Der Hemmungseffekt war nicht dosisabhängig.

Nach Untersuchungen von Soyka (31) führt Methylperiodol in Dosen zwischen 1,5 und 4,5 mg intravenös und Butyrylperazin (Dosis etwa 5 mg intravenös) zu einer deutlichen Verminderung des postrotatorischen Nystagmus I und II. Ein Piperazylphenothiazinpräparat entfaltete eine schwächere Wirkung auf das optisch-vestibuläre System als die beiden erstgenannten Präparate.

Eine Steigerung des postrotatorischen Nystagmus, wie sie nach Barbituratgaben beobachtet wurde (Diederich 13; Greef 18; Flügel und Soyka 16), konnte beim Menschen nach Verabreichung von Phenothiazinen nie nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den Phenothiazinen verändern Barbiturate den experimentellen vestibulären Nystagmus erst in hypnotischen Dosen.

1) WZ. Fa. Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen

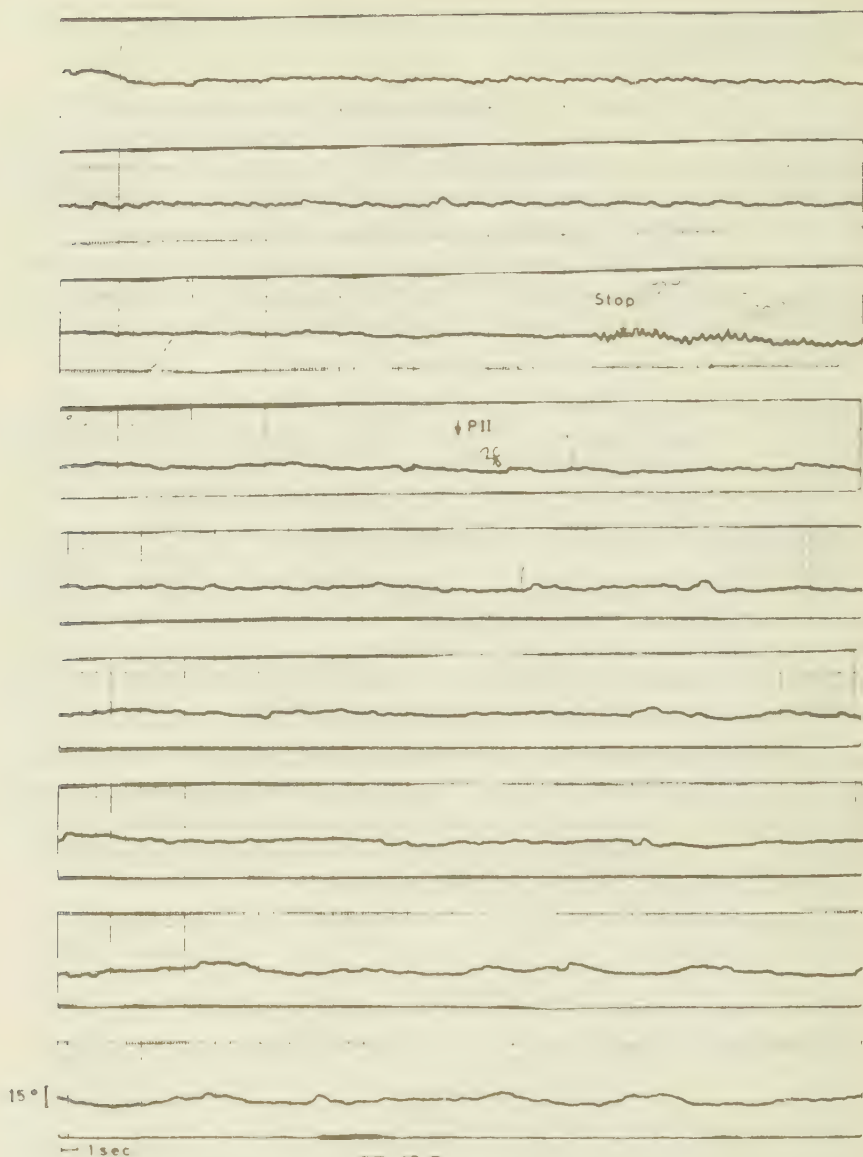


Abb. 7)

Fall 2: 10. Drehung unter Medikamentenwirkung.
Stark abgeschwächter Post II.

V. DISKUSSION

Insgesamt 43 vestibularisgesunde Versuchspersonen wurden vor und 5 Stunden nach Verabreichung von Atosil in einer Dosierung von 15, 20 oder 25 mg oder der Testsubstanz P 7238 in einer Dosierung von 2 oder 4 mg wiederholten Drehprüfungen unterzogen. Im Ablauf von 10 Drehungen des Leerversuchs sahen wir keine Abnahme des postrotatorischen Nystagmus. Diese Beobachtung stimmt mit den Befunden anderer Untersucher überein (v. Albert 2; v. Albert und Rügert 3).

Unter dem Einfluß der beiden Medikamente beobachteten wir eine deutliche Verminderung der Dauer und Schlagzahl des ersten postrotatorischen Nystagmus und eine noch stärkere Abnahme von Dauer und Schlagzahl des zweiten postrotatorischen Nystagmus in den ersten 100 Sekunden, während die Pause zwischen Post I und Post II länger wurde.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Befunden der oben genannten Autoren gibt Anlaß zu folgenden Bemerkungen.

Die Befunde der Autoren, denen die moderne Elektronenystagmographie noch nicht zur Verfügung stand (Diederich 13; Greef 18), können mit den eigenen, hier vorliegenden Ergebnissen nicht verglichen werden, weil die Beobachtung des Nystagmus unter der Frenzelbrille nicht genügend genau ist und keine Registriermöglichkeiten bestanden.

Andere Autoren haben nur einzelne Meßwerte bestimmt, z. B. Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus (Pfaltz und Pfaltz 29) oder die Nystagmusfrequenz. Die Nystagmusfrequenz hat aber nur einen beschränkten Aussagewert, weil sie von verschiedenen Faktoren, wie z. B. vom Alter der untersuchten Person (Arslan 1) beeinflußt wird.

Die Frequenz besagt nur, ob ein großschlägiger oder ein mehr feinschlägiger Nystagmus vorliegt. Eine Zu- oder Abnahme des Nystagmus kann also an der Nystagmusfrequenz allein nicht abgelesen werden. Auch ist es ungenügend, nur die Dauer des Nystagmus zu ermitteln, weil damit eine Veränderung der Schlagzahl bei gleichbleibender Dauer unberücksichtigt bleiben muß.

Von mehreren Autoren ist der Post II nicht untersucht worden, von einigen nur der perrotatorische Nystagmus. Pfaltz und Pfaltz (29) z. B. berücksichtigen nur den perrotatorischen, nicht aber den Nachnystagmus. Der aus ihren Ergebnissen gezogene Schluß, daß Torecan^(R) keinen Einfluß auf die Nystagmusbereitschaft von gesunden Versuchspersonen habe, gilt also nur für den perrotatorischen Nystagmus.

Verschiedene Autoren haben die Veränderung des Nystagmus unter höheren Dosen eines Medikaments geprüft, z. B. Waldecker (33) mit 50 mg Atosil^(R). Der

Nystagmus wird durch höhere, eventuell hypnotische Dosen von Phenothiazinen stärker beeinflusst. Dabei kann eine per- oder postrotatorische Nystagmusreaktion vollkommen fehlen. Ebenso nimmt der Nystagmus im Schlaf stark ab. Aus diesem Grund haben wir die zu prüfenden Medikamente in Einzeldosen verabreicht, die noch keine deutliche sedierende Wirkung haben.

Einige von den zitierten Untersuchungen des Nystagmus unter Einfluß eines Medikamentes sind vor dem Ende der Resorptionsphase der Substanz gemacht worden (10; 13; 18; 35). So führten Pfaltz und Pfaltz (29) 15 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung der Testdosis den Rotationstest an den Versuchspersonen durch. Da aber ein gleichmäßiger Wirkspiegel erforderlich ist, haben wir die Elektronystagmographie erst 5 Stunden nach peroraler Gabe vorgenommen.

Die erwähnten Autoren haben nach Anwendung der Substanz nur eine ein- oder zweimalige Drehung durchgeführt. Die medikamentöse Wirkung auf den postrotatorischen Nystagmus wurde dagegen in unseren Versuchen im Ablauf einer Serie von 10 Langdrehungen geprüft. Auf diese Weise konnten wir durch Medikamente hervorgerufene Habituationseffekte (= Reaktionsabnahme bei Reizwiederholung) finden, die sich bisher der Beobachtung entzogen hatten. Diese Habituationseffekte sind auf den spezifischen Effekt der Substanzen auf die formatio reticularis zu beziehen. Auch von anderen Autoren (Magoun 27) ist die formatio reticularis als Ort der Habituation angesehen worden. Der dämpfende Effekt der untersuchten Medikamente trat bereits in der Dosierung ein, die noch keine sedierende Wirkung hatte.

Da die Nystagmusschläge ein Teil der optisch-vestibulären Gesamtmotorik sind, ist die Veränderung des vestibulären Nystagmus durch Phenothiazine - ebenso wie deren Einfluß auf die "arousal-reaction" und das γ -System - Ausdruck der Wirkung dieser Substanzen auf die formatio reticularis des Hirnstammes. Der optisch-vestibuläre Dämpfungseffekt, der sich in einer Abnahme des postrotatorischen Nystagmus bei Reizwiederholung äußert, scheint der ganzen Stoffklasse der Phenothiazine eigen zu sein.

Die Nystagmusabnahme im Ablauf einer Serie von 10 Langdrehungen ist Ausdruck der Habituation des postrotatorischen Nystagmus durch Phenothiazinderivate.

Die Befunde zeigen außerdem, daß die elektronystagmographische Registrierung der medikamentösen Dämpfung des experimentellen postrotatorischen Nystagmus (Habituation) eine Methode zur Erfassung der sedierenden Wirkung einer Substanz darstellt.

Bei der oto-neurologischen Routineuntersuchung sollte daran gedacht werden, daß Sedative, die auf den Hirnstamm wirken, die Nystagmusbereitschaft verändern können. Wegen der vorliegenden Ergebnisse ist zu diskutieren, daß "Habituation"

des Vestibularissystems nach wiederholten Reizungen bei Gesunden (Barany 4; Collins 11; Fluor und Mendel 15) eventuell ihre Ursache in einem Effekt sedierender Substanzen hat.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Promethazin (Atosil) und der Testsubstanz P 7238 (einem Phenothiazinderivat) auf den experimentellen postrotatorischen Nystagmus bei 43 vestibularisgesunden Personen untersucht.

Im Ablauf wiederholter Langdrehungen (je 10 Drehungen nach derselben Seite vor und nach Applikation der Substanz) zeigt sich eine starke Abnahme des ersten und zweiten postrotatorischen Nystagmus, also eine Habituation des postrotatorischen Nystagmus unter dem Einfluß von Phenothiazinen. Es läßt sich ein geringer Unterschied in der Wirkung der beiden Medikamente nachweisen.

Atosil und die Substanz P 7238 verändern den postrotatorischen Nystagmus bereits in Dosen, die noch keinen sedierenden Effekt haben. Im Rahmen der verwendeten Mengen zeigte sich keine Dosisabhängigkeit der medikamentösen Wirkung.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARSLAN, M. : The senescence of the vestibular apparatus.
Pract. oto-rhino-laryng. 19, 475 - 483.
2. ALBERT, H. -H. von: Veränderungen des postrotatorischen Nystagmus I
und II nach wiederholten Langdrehungen bei multipler
Sklerose. Archiv für Psychiatrie u. Zeitschrift f. d.
gesamte Neurologie 206, 677 (1965).
3. -- u. M. RÜGERT: Das Verhalten des postrotatorischen Nystagmus I und
II nach wiederholten Drehreizen mit verschiedener
Reizstärke am Gesunden. In Vorbereitung.
4. BARANY, R. : Weitere Untersuchungen über den vom Vestibular-
apparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen
Nystagmus und seine Begleiterscheinungen.
Monatsschrift Ohrenheilkunde 41, 477 (1907).
5. BERGMANN, F. , The influence of Chlorpromazine on central nystagmus.
GUTMAN, J. , Experimental Neurology 4, 330 (1961).
LACHMANN, F. u.
CHAIMOVITZ, M. :
6. BERGMANN, F. , Comparison of the influence of graded dosis of
GUTMAN, J. , the influence of graded dosis of Phenothiazines on
CHAIMOVITZ, M. : central nystagmus. Exper. Neurol. 5, 210 (1962).
7. BERGSTRÖM, O. u. The effect of Chlorpromazine on the vestibular
KOCH, H. : function. Acta otolaryng. Stockholm 46, 484 (1956).
8. BHARGAVA, A. and Tranquillizing and hypotensive activities of twelve
CHANDRA, H. O. M. : Phenothiazines. British Journal of Pharmacology and
Chemotherapy 22, 154 (1964).
9. BOHACEK, C. HAJNSEK, Extrapyramidale Symptome bei Anwendung von
H. u. SARTORIUS, W. : Psychopharmaka. Fortschritte der Neurologie-
Psychiatrie 31, Heft 10 (1963).
10. BRANDAU, G. : Über die Beeinflussung des postrotatorischen Nystag-
mus durch Evipan. Diss. Marburg 1951 (HNO-Klinik,
Mittermaier).
11. COLLINS, W. E. and Arousal effects and nystagmus during prolonged and
F. E. GUEDRY : constant angular acceleration. Acta otolaryng. 54,
350 (1962).

12. DAL-RI, H. u. K. P. SCHÄFER: Pharmakologische Untersuchungen am artifiziellen Dauernystagmus des Meerschweinchens. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. path. pharmac. 234, 79 (1958).
13. DIEDERICH, F.: Über die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Luminal. Diss. Marburg 1949 (HNO-Klinik, Mittelmaier).
14. DUENSING, F. u. K. P. SCHÄFER: Die Neuronenaktivität in der Formatio reticularis des Rhombencephalon beim vestibulären Nystagmus. Arch. Psychiatr. Nervenkrankh. 196, 265 u. 402 (1957).
15. FLUUR, E. u. L. MENDEL: Undirectional rotatory habituation (Habit., efference and vestibular interplay). Acta otolaryng. 57, (1963).
16. FLÜGEL, F. u. D. SOYKA: Über den Einfluß von Neuroleptica und Schlafmittel auf das optisch-vestibuläre System. "Nervenarzt" 34. Jahrg., Heft 11, 506 (1963).
17. FRANK, J. Ayd. jr.: Arzneimittelbedingte extrapyramidale Reaktionen. Referat aus Psychosomatics 1, 143 (1960).
18. GREEF, Chr.: Über Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Adalin. Diss. Marburg 1952 (HNO-Klinik, Mittermaier).
19. HAPPEL, U.: Die Abhängigkeit des per- und postrotatorischen Nystagmus bei ruckartigen und weichen Beschleunigungen von der Drehzeit bzw. der Beschleunigungsdauer. Diss. Marburg 1956 (HNO-Klinik, Mittermaier).
20. HÖSLI, L. u. MONNIER, M.: Die funktionelle Dualität des mesencephalen Reticular-systems I. Pflügers Archiv 278, 241 (1963).
21. HÖSLI, L. u. MONNIER, M.: Die funktionelle Dualität des mesencephalen Reticular-systems II. Pflügers Archiv 278, 586 (1964).
22. JATHO, K.: Die Wirkung der Alkoholintoxikation auf den Vestibular-apparat unter besonderer Berücksichtigung der Störungen der vestibulär-oculomotorischen Regelfunktion I und II. Zeitschrift f. Laryng., Rhinolog., Otol. 44 (1965).
23. JUNG, R.: Nystagmographie; Zur Physiologie und Pathologie des optisch-vestibulären Systems beim Menschen. Handb. d. Inn. Med. V/1, S. 1325 ff., 4. Aufl. Springer 1953
24. --: Eine elektrische Methode zur mehrfachen Registrierung von Augenbewegungen und Nystagmus. Klin. Wochenschrift 1, (1939).

25. -- u. J.F. TÖNNIES: Die Registrierung und Auswertung des Drehnystagmus beim Menschen. Klin. Wochenschrift 26, 513 (1942).
26. LACHMANN, J. et F. BERGMANN: L' influence de quelques médicaments sur le nystagmus central et vestibulaire, ainsi que sur les troubles de l'equilibre chez le lapin. Confinia neurologica 21, 195 (1961).
27. MAGOUN, H. W. : The waking brain. Verl. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1963.
28. MAYER, K. : Zur neurophysiologischen Wirkungsweise von Psychopharmaka. Medizin. Welt 22, 1213 (1964).
29. PFALTZ, C. R. u. PFALTZ, R. : Zur Prüfung der Wirksamkeit vestibulär angreifender Pharmaka. "HNO", Wegweiser für die fachärztl. Praxis 11. Bd., 6. Heft, S. 165 (1963).
30. PLETSCHER, A. Zur Pharmakologie der modernen Psychopharmaka. Separatdruck aus der "Praxis", Schweizerische Rundschau für Medizin 50, 1322 (1961).
31. SOYKA, D. : Elektronystagmographische Untersuchungen über den Effekt von Neuroleptica und anderen zentral wirksamen Pharmaka auf das optisch-vestibuläre System. "Arzneimittelforschung" 14, 1182 (1964).
32. STARK, H. -J. : Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Veränderung des optokinetischen Nystagmus unter dem Einfluß von Alkohol. Klin. Wochenschrift 96, (1960).
33. WALDECKER, G. : Über die Wirkung von Phenothiazinen und Dolantin auf den Nystagmus. Arch. HNO 174, 486 (1960).
34. YIUCHI, D., JOHNSON, W. H. MONEY, K. E. and IRELAND, P. E. : The non-auditory labyrinth and positional alcohol nystagmus. Acta otolaryng. 58, (1963).
35. ZIELINSKY, H. : Der postrotatorische Nystagmus und seine Beeinflussung durch Coffein. Diss. Marburg 1951 (HNO-Klinik, Mittermaier).

LEBENS LAUF

Am 14. August 1941 wurde ich als Tochter des Reichsbeamten Dr. jr. Fritz Köllner und seiner Ehefrau Anna in Reichenberg im Sudetenlande geboren. Als ich vier Jahre alt war, mußten wir unsere Heimat verlassen. In Straubing in Niederbayern fanden wir eine zweite Heimat. Dort besuchte ich von 1947 bis 1951 die Volksschule und von 1951 bis 1956 das Realgymnasium der Ursulinen. Als meine Eltern Ende des Jahres 1956 nach München übersiedelten, trat ich in das Realgymnasium der Englischen Fräulein in Nymphenburg ein, wo ich im Juli 1960 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1960 immatrikulierte ich mich an der Universität München für Medizin. Dort studierte ich mit Ausnahme des Sommersemesters 1964, während dem ich an der medizinischen Fakultät in Würzburg eingeschrieben war, bis zum Staatsexamen, das ich im Juni 1966 mit dem Urteil "gut" bestanden habe.

Seit 1. Oktober 1966 arbeite ich als Medizinalpraktikantin an der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg.

